1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ebixa 5 mg filmomhulde tabletten.
Ebixa 10 mg filmomhulde tabletten
Ebixa 15 mg filmomhulde tabletten
Ebixa 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg memantinehydrochloride, overeenkomend met 4,15 mg memantine.
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg memantinehydrochloride, overeenkomend met 8,31 mg memantine.
Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg memantinehydrochloride, overeenkomend met 12,46 mg memantine.
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg memantinehydrochloride, overeenkomend met 16,62 mg memantine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.
De 5 mg filmomhulde tabletten zijn wit tot gebroken witte, ovale, langwerpige filmomhulde tabletten met de gravering '5' op één zijde en 'MEM' op de andere zijde.
De 10 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgele tot gele, ovale, filmomhulde tabletten met een breukgleuf met de gravering "1 0" aan één zijde en "M M" aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.
De 15 mg filmomhulde tabletten zijn oranje tot grijs-oranje, ovale, langwerpige filmomhulde tabletten met de gravering '15'op één zijde en 'MEM'op de andere zijde.
De 20 mg filmomhulde tabletten zijn lichtrood tot grijs-rood, ovale, langwerpige filmomhulde tabletten met de gravering '20'op één zijde en 'MEM'op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van volwassen patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door en onder toezicht staan van een arts die ervaren is in de diagnostiek en behandeling van dementie van het Alzheimer-type.

Dosering
De behandeling mag alleen worden gestart indien een verzorger beschikbaar is voor regelmatige controle van de inname van het geneesmiddel door de patiënt. De diagnose moet worden gesteld conform de huidige richtlijnen. De tolerantie voor en de dosering van memantine dient op regelmatige basis opnieuw te worden beoordeeld, bij voorkeur binnen drie maanden na de start van de behandeling. Daarna dient op regelmatige basis het klinische effect van memantine en de tolerantie van de patiënt voor de behandeling opnieuw te worden beoordeeld volgens de huidige klinische richtlijnen. De onderhoudsbehandeling kan worden voortgezet zolang het therapeutisch voordeel voldoende is en de patiënt de behandeling met memantine verdraagt. Het stopzetten van memantine

dient overwogen te worden wanneer het bewijs van een therapeutisch effect niet meer aanwezig is of wanneer de patiënt de behandeling niet verdraagt.

Volwassenen:

<u>Dosistitratie</u>
De aanbevolen startdosis is 5 mg per dag dat stapsgewijs verhoogd wordt in de eerste 4 weken van behandeling waarbij de aanbevolen onderhoudsdosering als volgt wordt bereikt:

<u>Week 1 (dag 1-7)</u>
Neem gedurende 7 dagen 1 filmomhulde tablet van 5 mg per dag (wit tot gebroken witte, ovale, langwerpige tablet).

<u>Week 2 (dag 8-14)</u>
Neem gedurende 7 dagen 1 filmomhulde tablet van 10 mg per dag (lichtgeel tot geel, ovaal).

<u>Week 3 (dag 15-21)</u>
Neem gedurende 7 dagen 1 filmomhulde tablet van 15 mg per dag (grijs-oranje, ovaal-langwerpig).

<u>Week 4 (dag 22-28)</u>
Neem gedurende 7 dagen 1 filmomhulde tablet van 20 mg per dag (grijs-rood, ovaal-langwerpig).

<u>Onderhoudsdosering</u>
De aanbevolen onderhoudsdosis is 20 mg per dag.

Ouderen
Op basis van klinisch onderzoek is de aanbevolen dosis voor patiënten ouder dan 65 jaar 20 mg per dag (eenmaal daags 20 mg), zoals hierboven wordt beschreven.

Nierinsufficiëntie
Bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 50-80 ml/min) is geen aanpassing van de dosis nodig. Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg per dag te zijn. Indien deze dosering na minstens 7 dagen goed wordt verdragen, kan de dosis volgens het standaard titratieschema worden verhoogd naar 20 mg/dag. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 5-29 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg per dag te zijn.

Leverinsufficiëntie
Bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A en Child-Pugh B) is geen aanpassing van de dosis nodig. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van memantine voor patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. De toediening van Ebixa is niet aangeraden bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten
Er zijn geen gegevens beschikbaar.

<u>Wijze van toediening</u>

Ebixa dient eenmaal daags oraal te worden toegediend en moet elke dag op hetzelfde tijdstip worden ingenomen. De filmomhulde tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie, convulsies in de anamnese of bij patiënten met aanleg voor epilepsie.

Gelijktijdig gebruik van N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-antagonisten zoals amantadine, ketamine of dextromethorfan dient te worden vermeden. Deze bestanddelen werken op hetzelfde receptorsysteem als memantine, en daarom kunnen bijwerkingen (voornamelijk centraal zenuwstelsel- (CZS)-gerelateerde) meer frequent of meer uitgesproken zijn (zie ook rubriek 4.5).

Sommige factoren die de pH van urine kunnen verhogen (zie rubriek 5.2 "Eliminatie") kunnen noodzaken tot een zorgvuldige controle van de patiënt. Deze factoren omvatten drastische wijzigingen in het voedingspatroon, b.v. van een dieet met vlees naar een vegetarisch dieet, of een aanzienlijke inname van alkaliserende maagbuffers. Daarnaast kan de pH van urine worden verhoogd door renale tubulaire acidose (RTA) of ernstige infecties van de urinewegen met *Proteus-bacteriën*.

In de meeste klinische onderzoeken zijn patiënten met een recent hartinfarct, niet-gecompenseerde congestieve hartinsufficiëntie (NYHA III-IV) of ongecontroleerde hypertensie uitgesloten. Tengevolge hiervan zijn er slechts in beperkte mate gegevens beschikbaar en patiënten met deze aandoeningen dienen onder zorgvuldige controle te staan.

<u>Ebixa bevat natrium</u>

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Door farmacologische effecten en het werkingsmechanisme van memantine kunnen de volgende interacties optreden:

- De werkingswijze suggereert dat de effecten van L-dopa, dopaminerge agonisten en anticholinergica kunnen worden verhoogd door gelijktijdige behandeling met NMDA-antagonisten zoals memantine. De effecten van barbituraten en neuroleptica kunnen verminderd zijn. Gelijktijdige toediening van memantine met de spasmolytica dantroleen of baclofen kan van invloed zijn op de werking van die middelen, waardoor een aanpassing van de dosis eventueel noodzakelijk wordt.
- Gelijktijdig gebruik van memantine en amantadine dient te worden vermeden vanwege het risico op farmacotoxische psychose. Beide verbindingen zijn chemisch gerelateerde NMDA antagonisten. Hetzelfde kan gelden voor ketamine en dextromethorfan (zie ook rubriek 4.4). Er is één geval bericht over een mogelijk risico bij de combinatie van memantine en fenytoïne.
- Bij andere werkzame bestanddelen zoals cimetidine, ranitidine, procaïnamide, kinidine, kinine en nicotine die gebruik maken van hetzelfde renale kationische transportsysteem als amantadine, kunnen eventueel ook wisselwerkingen optreden met memantine hetgeen kan leiden tot een mogelijk risico van verhoogde plasmaspiegels.
- Er kan sprake zijn van een verlaagde serumconcentratie van hydrochloorthiazide (HCT) wanneer memantine tegelijkertijd met HCT of in combinatie met HCT wordt toegediend.
- Sinds het product op de markt is, werden sporadische gevallen gemeld met een verhoogde international normalized ratio (INR) bij patiënten die gelijktijdig met warfarine werden behandeld. Alhoewel geen causaal verband werd aangetoond,wordt aangeraden om bij patiënten die gelijktijdig orale anticoagulantia innemen, de prothrombinetijd of de INR zorgvuldig te volgen.

In farmacokinetische (PK)-onderzoeken bij jonge gezonde proefpersonen blootgesteld aan een enkele dosis memantine werd geen relevante interactie waargenomen tussen de werkzame bestanddelen met glibenclamide/metformine of donepezil.

In een klinisch onderzoek bij jonge gezonde proefpersonen werd geen relevant effect waargenomen van memantine op de farmacokinetiek van galantamine.

Memantine veroorzaakte geen remming van CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavinebevattende mono-oxygenase, epoxide hydrolase of sulfatering *in vitro*.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van memantine bij zwangere vrouwen. Dierproeven hebben aangetoond dat er mogelijk een verminderde groei in de baarmoeder is bij blootstelling aan memantine, die gelijk of iets hoger is dan bij menselijke blootstelling (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is onbekend. Memantine dient niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk.

Borstvoeding
Het is niet bekend of memantine in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar gezien de lipofiliciteit van de stof is dit waarschijnlijk wel het geval. Vrouwen die memantine innemen, mogen geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid
Er werden geen bijwerkingen van memantine op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Matige tot ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer hebben doorgaans een belemmerende invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Daarnaast heeft Ebixa een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines, zodat poliklinische patiënten moeten worden gewaarschuwd dat zij uiterst voorzichtig moeten zijn bij het autorijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

<u>Samenvatting van het veiligheidsprofiel</u>
In klinisch onderzoek naar lichte tot ernstige dementie, waarbij 1784 patiënten met Ebixa behandeld werden en 1595 met placebo, verschilde de totale incidentie van bijwerkingen met Ebixa niet van die bij de placebobehandeling, en deze bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig ernstig. De meest voorkomende bijwerkingen die vaker in de Ebixa-groep voorkwamen dan in de placebogroep waren duizeligheid (6,3% versus respectievelijk 5,6%), hoofdpijn (5,2% versus 3,9%), obstipatie (4,6% versus 2,6%),slaperigheid (3,4% versus 2,2%) en hypertensie (4,1% vs 2,8%).

<u>Lijst van bijwerkingen in tabelvorm</u>
In de volgende tabel wordt een overzicht gegeven van de bijwerkingen die zijn waargenomen met Ebixa in klinisch onderzoek en sinds het op de markt brengen.

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklassen, volgens de hierna vermelde overeenkomst: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 en <1/10), soms (≥1/1000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gegeven in afnemende mate van ernst.

SYSTEEM/ORGAANKLASSE	FREQUENTIE	BIJWERKING
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Schimmelinfecties
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Geneesmiddelenovergevoeligheid
Psychische stoornissen	Vaak Soms Soms Niet bekend	Slaperigheid Verwardheid Hallucinaties[1] Psychotische reacties[2]
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Vaak Soms Zeer zelden	Duizeligheid Evenwichtsstoornissen Abnormale loop Convulsies
Hartaandoeningen	Soms	Hartfalen
Bloedvataandoeningen	Vaak Soms	Hypertensie Veneuze trombose/trombo-embolie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspnoe
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak Soms Niet bekend	Obstipatie Braken Pancreatitis[2]
Lever- en galaandoeningen	Vaak Niet bekend	Verhoogde leverfunctietest Hepatitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak Soms	Hoofdpijn Vermoeidheid

[1]Hallucinaties zijn vooral waargenomen bij patiënten met een ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.
[2] Sporadische gevallen sinds het product op de markt is.

De ziekte van Alzheimer is in verband gebracht met depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoord. Sinds het op de markt brengen, zijn deze bijwerkingen gemeld bij patiënten die behandeld werden met Ebixa.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosis

Er is slechts beperkte informatie beschikbaar over overdosis uit klinische studies en postmarketing ervaringen.

Symptomen
Bij meldingen van relatief hoge overdosering (respectievelijk 200 mg en 105 mg/dag gedurende 3 dagen) zijn of alleen symptomen vermeld van vermoeidheid, zwakte en/of diarree, of geen symptomen vermeld. Bij de meldingen van overdosis met hoeveelheden lager dan 140 mg of met een onbekende dosis, vertoonden de patiënten symptomen met een oorsprong in het centrale zenuwstelsel (verwardheid, sufheid, slaperigheid, duizeligheid, agitatie, agressie, hallucinatie en verstoorde loop) en/of in het gastrointestinale systeem (braken en diarree).

In het meest extreme geval van overdosis overleefde de patiënt een inname van in totaal 2000 mg memantine met effecten op het centrale zenuwstelsel (coma gedurende 10 dagen en later dubbelzien

en agitatie). De patiënt werd symptomatisch behandeld en onderging plasmaferese. De patiënt herstelde zonder blijvend letsel.

In een ander geval van een hoge overdosis overleefde en herstelde de patiënt ook. De patiënt nam oraal 400 mg memantine. De patiënt ondervond symptomen van het centrale zenuwstelsel, zoals rusteloosheid, psychosen, visuele hallucinaties, toegenomen gevoeligheid voor convulsies, slaperigheid, stupor, en bewusteloosheid.

Behandeling
In geval van overdosis dient de behandeling symptomatisch te zijn. Er is geen specifiek antidotum voor de behandeling van overdosering of intoxicatie. Standaard klinische procedures om het werkzaam bestanddeel te verwijderen, zoals maagspoeling, behandeling met actieve kool (onderbreken van potentiële enterohepatische cyclus),verzuring van de urine, geforceerde diurese, dienen te worden gebruikt indien geschikt geacht.

In het geval van tekenen van een algemene overstimulatie van het centrale zenuwstelsel (CZS) dient er voorzichtig een klinische symptomatische behandeling overwogen te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psychoanaleptica. Overige anti-dementiegeneesmiddelen, ATC-code: N06DX01.

Er zijn steeds duidelijker aanwijzingen dat een defect in de door glutamaat gemedieerde neurotransmissie, met name bij de NMDA-receptoren, bij neurodegeneratieve dementie bijdraagt aan zowel het tot uitdrukking komen van de symptomen als de progressie van de aandoening.

Memantine is een voltage-afhankelijke, niet-competitieve NMDA-receptor-antagonist met matige affiniteit. Het moduleert de effecten van pathologisch verhoogde tonische concentraties van glutamaat die kunnen leiden tot neuronale dysfunctie.

Klinisch onderzoek
In een beslissende monotherapie-studie bij de behandeling van matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (mini mental state examination (MMSE) totale score bij aanvang tussen 3 en 14) werden totaal 252 poliklinische patiënten ingesloten. In de studie werden voordelen van memantine behandeling t.o.v. placebobehandeling aangetoond na 6 maanden (observed cases analyse voor clinician’s interview based impression of change (CIBIC-plus): p=0,025; Alzheimer’s disease cooperative study – activities of daily living (ADCS-ADLsev): p=0,003; severe impairment battery (SIB): p=0,002).

In een beslissende monotherapie memantine studie bij de behandeling van lichte tot matige ziekte van Alzheimer (MMSE totale score bij aanvang tussen 10 en 22) werden 403 patiënten geïncludeerd. Patiënten die met memantine werden behandeld vertoonden een significant beter effect dan met placebo behandelde patiënten op de primaire eindpunten: Alzheimer ’s disease assessment scale (ADAS-cog) (p=0,003) en CIBIC-plus (p=0,004) in week 24 (last observation carried forward (LOCF)).In een andere monotherapie-studie bij lichte tot matige ziekte van Alzheimer werden totaal 470 patiënten (MMSE totale score bij aanvang tussen 11 en 23) gerandomiseerd. Significantie werd niet bereikt op het primaire eindpunt in week 24 bij de prospectief gedefinieerde primaire analyse.

Een meta-analyse van patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (MMSE totale score < 20) van de zes fase III, placebo-gecontroleerde studies gedurende 6 maanden (inclusief monotherapie-studies en studies met patiënten die een stabiele dosis acetylcholinesteraseremmers gebruikten) liet een statistisch significant voordeel zien van memantine behandeling op de domeinen cognitie, globaal, en functioneren. Bij selectie van patiënten met een verslechtering in alle drie

domeinen, bleek memantine verslechtering statistisch significant te voorkomen, aangezien twee keer zoveel placebo patiënten verslechterden op alle drie domeinen vergeleken met memantine (21% versus 11%, $p<0,0001$).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie
Memantine heeft een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 100%. T_{max} ligt tussen 3 en 8 uur. Er is geen aanwijzing dat voedsel de resorptie van memantine beïnvloedt.

Distributie
Een dagelijkse dosering van 20 mg leidt tot steady-state-plasmaconcentraties van memantine variërend van 70 tot 150 ng/ml (0,5 - 1 µmol) met grote interindividuele verschillen. Bij toediening van dagelijkse doses van 5 tot 30 mg werd een gemiddelde verhouding tussen de cerebrospinale vloeistof (CSF) en het serum van 0,52 berekend. Het distributievolume is ongeveer 10 l/kg. Ongeveer 45% van memantine is gebonden aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie
Bij de mens is ongeveer 80% van het circulerende aan memantine gerelateerde materiaal aanwezig als de uitgangsverbinding. De belangrijkste metabolieten bij de mens zijn N-3,5-dimethyl-gludantaan, het isomere mengsel van 4- en 6-hydroxy-memantine en 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantaan. Geen van deze metabolieten vertoont NMDA-antagonistische activiteit. Er kon geen cytochroom P 450-afhankelijk metabolisme *in vitro* worden gedetecteerd.

In een onderzoek waarbij oraal toegediend ^{14}C-memantine werd gebruikt, werd gemiddeld 84% van de dosis binnen 20 dagen teruggevonden; meer dan 99% werd via de nieren uitgescheiden.

Eliminatie
Memantine wordt op een mono-exponentiële manier uitgescheiden met een terminale halfwaardetijd $t_{½}$ van 60 tot 100 uur. Onder proefpersonen met een normale nierfunctie loopt de totale klaring (Cl_{tot}) op tot 170 ml/min/1,73 m^2, waarbij een gedeelte van de totale nierklaring wordt bereikt door tubulaire secretie.

In de nieren vindt tevens tubulaire reabsorptie plaats, waarschijnlijk gemedieerd door kationtransportproteïnen. Bij alkalische urine kan de renale eliminatiesnelheid van memantine met een factor 7 tot 9 verminderd zijn (zie rubriek 4.4). Alkalisatie van urine kan het resultaat zijn van drastische wijzigingen in het voedingspatroon, bijvoorbeeld van een dieet met vlees naar een vegetarisch dieet, of een aanzienlijke opname van alkaliserende maagbuffers.

Lineariteit
Onderzoek onder proefpersonen heeft een lineaire farmacokinetiek aangetoond in het dosisbereik van 10 tot 40 mg.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie
Bij een dosering van 20 mg memantine per dag komen de concentraties in de CSF overeen met de k_i-waarde (k_i = remmingconstante) van memantine, die 0,5 µmol is in de frontale cortex van de mens.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In kortdurend onderzoek bij ratten induceerde memantine net als andere NMDA-antagonisten neuronale vacuolisatie en necrose (Olney-lesies) alleen na doseringen die leiden tot zeer hoge piekserumconcentraties. Ataxie en andere preklinische tekenen gingen vooraf aan de vacuolisatie en necrose. Daar de effecten niet zijn waargenomen in langdurig onderzoek onder knaagdieren of niet-knaagdieren, is de klinische relevantie van deze bevindingen onbekend.

Oculaire veranderingen zijn inconsistent waargenomen bij studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering bij knaagdieren en honden, maar niet bij apen. Specifiek oftalmoscopisch

onderzoek in klinische studies met memantine heeft geen oculaire veranderingen aan het licht gebracht.

Fosfolipidose in pulmonaire macrofagen, te wijten aan accumulatie van memantine in lysosomen, is bij knaagdieren waargenomen. Dit effect komt ook voor bij andere werkzame bestanddelen met kationische amfifilische eigenschappen. Er bestaat een mogelijke relatie tussen deze accumulatie en de vacuolisatie die is waargenomen in longen. Dit effect is alleen waargenomen bij knaagdieren die hoge doseringen kregen toegediend. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Er is geen genotoxiciteit waargenomen tijdens standaardonderzoeken van memantine. In studies die tijdens de gehele levensduur van muizen en ratten werden uitgevoerd, zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit gevonden. Memantine is niet teratogeen in ratten en konijnen, zelfs niet bij maternaal toxische doseringen, en er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd ten nadele van de fertiliteit. Bij ratten is een reductie in de groei van de foetus aangetoond bij een blootstelling die gelijk of iets hoger is dan waaraan mensen zijn blootgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

<u>Tabletkern 5/10/15/20 mg filmomhulde tabletten:</u>
Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

<u>Tabletcoating 5/10/15/20 mg filmomhulde tabletten:</u>
Hypromellose
Macrogol 400
Titaniumdioxide

<u>Toevoeging voor 10 mg filmomhulde tabletten:</u>
IJzeroxide geel

<u>Toevoeging voor 15 mg en 20 mg filmomhulde tabletten:</u>
IJzeroxide geel en rood

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke verpakking bevat 28 filmomhulde tabletten in 4 PVDC/PE/PVC/Al blisterverpakkingen of PP/Al blisterverpakkingen met 7 filmomhulde tabletten van 5 mg, 7 filmomhulde tabletten van 10 mg, 7 filmomhulde tabletten van 15 mg en 7 filmomhulde tabletten van 20 mg.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/219/022
EU/1/02/219/036

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 mei 2002
Datum van laatste verlenging: 15 mei 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).